

Référentiel régional LYMPHOME B PRIMITIF DU MEDIASTIN



SOMMAIRE

- Lymphome B Primitif du Médiastin
 - Généralités
 - 1ère Ligne
 - Rechute

AUTEURS

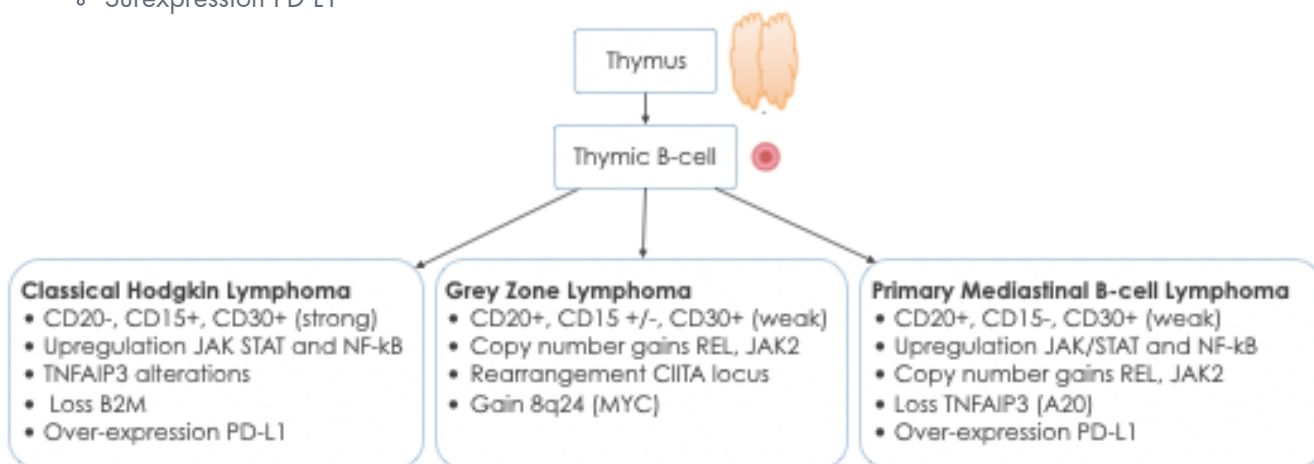
Laurys BOUDIN
Sylvie CAILLIERE
Anne CALLEJA

LYMPHOME B PRIMITIF DU MÉDIASTIN

GÉNÉRALITÉS

Physiopathologie

- Lymphome agressif
- Cellule B du thymus
- Overlaps LH scléronodulaire et LBDGC
 - Marqueurs cellules B : CD19+, 20+, 22+, 79a+
 - CD30+ faible CD15- (contrairement au LH)
 - Surexpression PD L1



Epidémiologie

- 2 - 4% des lymphomes non hodgkiniens
- Prédominance Féminine 2/1
- Age médian 37 ans
- Bon pronostic avec une survie de >80 - 90% à 5 ans
- Présentation clinique
 - Forte masse médiastinale (10cm)
 - Stade I-II dans 80% des cas
- Score IPI probablement non adapté
 - Définition groupe haut risque avec 20% de mortalité liée au lymphome
 - Patient en RP Deauville 5 en fin de traitement (rechute 50% environ)
 - Patients non répondeurs à l'évaluation intermédiaires ++
 - LYSA : Volume métabolique TEP >360cm³ mauvais pronostic ?
 - Score PMBL-IPI (non validé)

TRAITEMENT : 1ÈRE LIGNE

- Plusieurs options "intensives" pour éviter la radiothérapie médiastinale par obtention d'une rémission complète métabolique en fin de traitement (90% des cas environ vs 80% avec R-CHOP21)
- Immunochimiothérapie lymphome
 - R-CHOP14
 - R-DA-EPOCH
 - R-ACVBP
 - R-CHOP21
- +/- Radiothérapie médiastinale (pas chez les patients en RCM : essai IELSG 37)

Essais

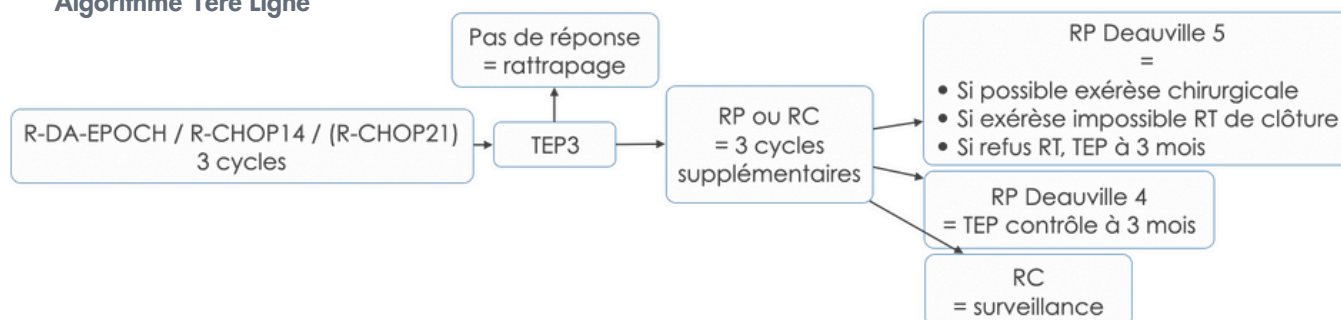
- Dose intensité plus importante pour épargne toxicité de la radiothérapie a long terme
- R-DA-EPOCH /R-CHOP14 vs R-CHOP21 (R-ACVBP = toxicité++)
- Plus de risque de radiothérapie après R-CHOP21 (moins de patients en RCM)

Trial	Type	Treatment	N	Results
Mabthera International Trial ¹⁷	Prospective	RCHOP vs. CHOP	87	CRR: 80%, 3-year EFS 78%, OS 89% CRR 54% 3-year EFS 52%, OS 78%
Vassilakopoulos et al ¹⁸	Retrospective	RCHOP vs. CHOP	121	5-year EFS: 80%, OS: 89% 5-year EFS 47%, OS 69%
Lisenko et al. ¹⁹	Retrospective	RCHOP vs. CHOP	80	10-year PFS: 95%, OS: 92% 10-year PFS 67%, OS 72%
LYSA ²²	Retrospective	R-ACVBP R-CHOP-14 vs. R-CHOP-21	313	CMRR 86.3%, 3-year PFS 89.4% CMRR 86.8%, 3-year PFS 89.4% CMRR 76.6%, 3-year PFS 74.7%
Dunleavy et al. ²⁶	Prospective	Da-R-EPOCH	51	5-year PFS 93%, 5-year OS 98%
Giulino-Roth et al. ²⁷	Retrospective	Da-R-EPOCH	156	3-year EFS 85.9%, 3-year OS 95.4%
Shah et al. ²⁸	Retrospective	RCHOP vs. Da-R-EPOCH	132	CRR 70%, 2-year OS 89% CRR 84%, 2-year OS 91%
Zhou et al. ²⁹	Retrospective	Da-R-EPOCH vs. RCHOP R-HCAVD vs. RCHOP	166	Better OS ($P = .048$) and PFS ($P = .0067$) Better OS (0.095) and PFS ($P = .0088$)
Malenda et al. ³⁰	Retrospective	RCHOP vs. Da-R-EPOCH	53	ORR 92%, CRR 60% ORR 92.6%, CRR 70.4% No difference in PFS and OS
Elhagracy et al. ³¹	Retrospective	RCHOP vs. Da-R-EPOCH	41	CRR 92.6% CRR 85.7% No difference in PFS and OS
Morgenstern et al. ³²	Retrospective	RCHOP/RICE Da-R-EPOCH	56	PFS 2.1 years, OS 2.5 years PFS 2.4 years, OS 2.7 years

Recommandations Choix de 1ère Ligne

- R-DA-EPOCH ou R-CHOP14 x 6 cycles
- **Attention à ne pas retarder le R-CHOP14 même si neutropénie grade 3 ou thrombopénie grade 2 (sinon perte d'intensité)**
- Pour les quelques patients âgés ou fragiles : R-CHOP21 possible
- TEP intermédiaire après 3 cycles
- TEP de fin de traitement 8 semaines après dernier cycle (très mauvaise valeur prédictive positive du TEP donc beaucoup de faux négatifs chez les patients en RP)
- Rechute quasi nulle si RC à la TEP intermédiaire (TEP quasiment futile en fin de traitement chez ces patients)
- Si RP fin de traitement
 - DS 4 (rechutes environ 10%) : contrôle TEP à 3 mois (si pas d'évolution ou régression, surveillance clinique ; attention au rebond thymique) ou biopsie/exérèse chirurgicale si possible plutôt que radiothérapie de cloture
 - DS 5 (rechutes environ 50%) : biopsie/exérèse chirurgicale si possible sinon proposer radiothérapie de consolidation (pour éviter des plus hautes doses de rattrapage) ou si refus radiothérapie TEP à 3 mois

Algorithme 1ère Ligne



TRAITEMENT : 1ÈRE RECHUTE

- 5 à 15%
- Majoritairement la première année après la fin de traitement (rechutes au delà de 1 an exceptionnelles)
- Rechutes médiastinales, viscérales
- Progression SNC (<3% des patients) souvent en cours de traitement ou <6 mois après la fin de traitement. Prophylaxie à discuter si CNS-IPI 5-6 et atteinte surrénalienne (30% de rechute à 5 ans).
- A documenter par biopsie avant rattrapage (attention aux faux négatifs du TEP de fin de traitement!)

Pre-treatment risk factors associated with OS in multivariate analysis (N=60)

Number of PFS risk factors	3y OS	HR for progression (95% CI)
0 (relapsed, AA I-II, N=25)	79%	
1 (primary refractory or AA [†] III-IV, N=26)	58%	2.68 (1.04, 6.91)
2 (primary refractory and AA III-IV, N=9)	22%	6.86 (2.27, 20.8)

Radiothérapie pour Rechutes des Formes Localisées

- Tumeurs très radiosensibles
- Peu de données
- Si site résiduel non irradié post 1ère ligne : PFS 2 ans 96%
 - Selon volume, d'emblée ou après traitement de réduction volumétrique par BV-Nivolumab, *Renaud et al.*)

Traitement pour Rechutes de Stade Avancé ou de Fort Volume Tumoral

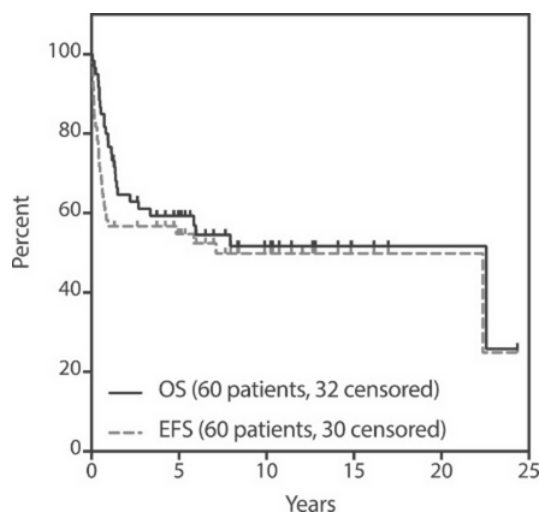
1. Intensification et autogreffe très efficace mais induction de réponse avec immunochimiothérapie moins fréquente que pour les LBDGC autres

- R ICE + HDCT (BEAM) + ACSH
- R ICE : taux réponse 65%, CR: 40%
- EFS à 3 ans : 65%
- OS à 3 ans : 68%
- A réserver aux rechutes >12 mois?

Table 2:

Salvage chemotherapy characteristics and response

	All patients (N=60)	Relapsed (N=25)	Refractory (N=35)
Salvage Therapy			
• R-ICE	29 (48%)	9 (36%)	20 (37%)
• ICE	16 (27%)	8 (32%)	8 (23%)
• O-DHAP	5 (8%)	2 (8%)	3 (9%)
• ICEMAN	3 (5%)	3 (12%)	0 (0%)
• Other	7 (12%)	3 (12%)	4 (11%)
Response to therapy**			
• CR	24 (40%)	14 (56%)	10 (29%)
• PR	15 (25%)	6 (24%)	9 (26%)
• SD	7 (12%)	1 (4%)	6 (17%)
• POD	14 (23%)	4 (16%)	10 (29%)



2. CAR T-cells

- o Liso-Cel (seul CAR T avec AMM 2ème ligne)
- o Probablement en consolidation après induction de réponse pour maximiser les chances de succès chez les patients réfractaires ou en rechute <12 mois
- o Axi-Cel (uniquement en 3ème ligne)

Table 2 Studies Evaluating Treatment Options in Relapsed/Refractory PMBCL.

Drug	Study	Type	N	Results
Axi-cell CAR T-cell	ZUMA-1 ^{58,59}	Prospective	111	ORR 83%, CRR 58% OS 25.8 mo 5-year disease specific survival 51%
Lisocabtagene maraleucel	TRANSCEND-NHL-001 ⁵⁰	Prospective	256	ORR 73%, CRR 53% 12- mo PFS 44.1% 12- mo OS 57.9%
	TRANSFORM ⁵¹	Prospective	184	CRR 74% vs. 43% 18-mo OS rate 73% vs. 54%

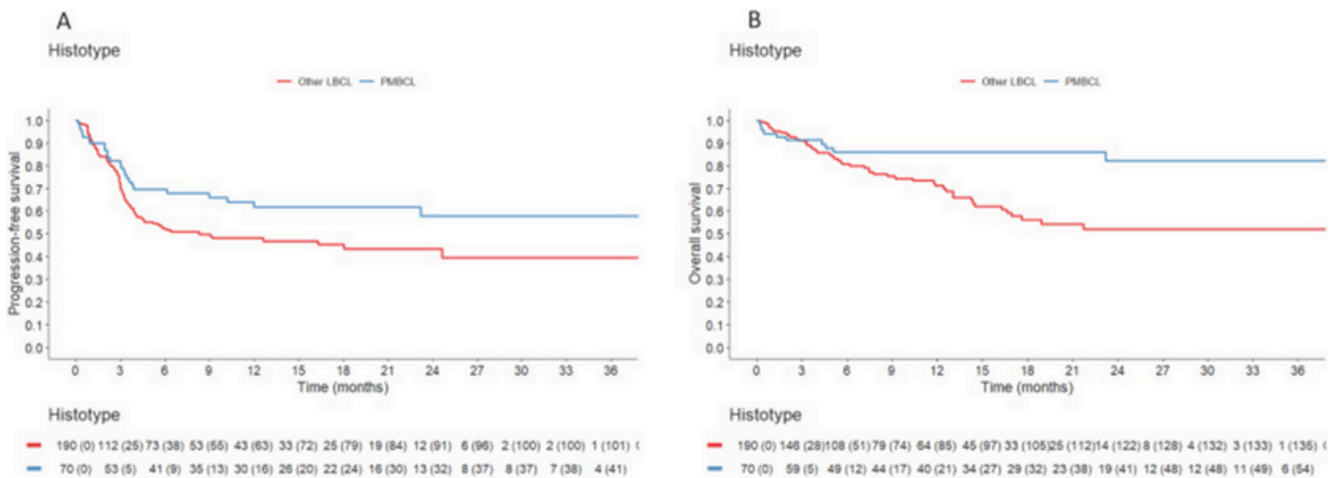
ANTI-PD1

Pembrolizumab	KEYNOTE-013 ⁶²	Prospective	21	ORR 48%, CRR 33%
	KEYNOTE-170 ^{63,64}	Prospective	53	ORR 41.5% mPFS 4.3 mo. mOS 22.3 mo 48-mo PFS rate 33% 48-mo OS rate 45.3%
BV	Zinzani et al. ⁶⁵	Prospective	15	ORR 13.3%
Nivolumab + BV	Jacobsen et al. ⁶⁶	Prospective	6	ORR 17%
	CheckMate 436 ⁶⁷	Prospective	30	ORR 73%, CMRR 43%

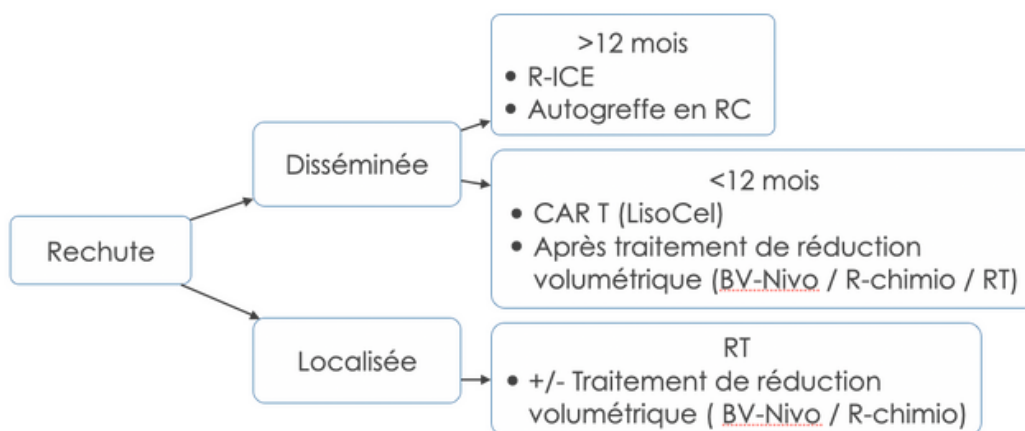
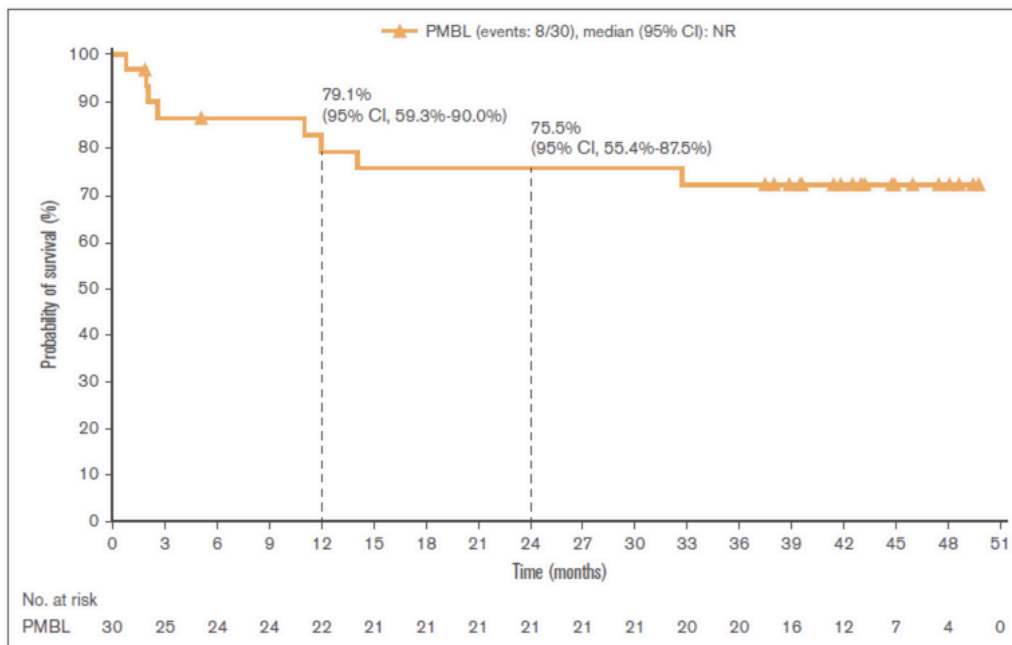
Abbreviations: CRR = complete response rate; CMRR = complete metabolic response rate; CRR = complete response rate; mPFS = median PFS; mOS = median OS; ORR = objective response rate; OS = overall survival; PFS = progression-free survival.

3. Immunothérapies

- o *Pembrolizumab* : hors AMM
 - o Keynote 170 : Pembrolizumab 3ème ligne
 - o Pembrolizumab 200mg toutes les 3 semaines 2 ans max
 - o ORR : 41.5% dont 20% RC durée médiane réponse NA
 - o PFS mediane 4.3 mois ; PFS à 4 ans 33.0%
 - o OS médiane 22.3 mois



- Brentuximab Vedotin + Nivolumab (hors AMM)
 - Phase II CheckMate 436 : relapsed/refractory PMBCL
 - Nivolumab 240 mg +BV 1.8 mg/kg toutes les 3 semaines jusqu'à toxicité ou progression
 - Suivi médian 11.1 mois, ORR 73% : CR 43%
 - Durée médiane de réponse, PFS et OS non atteints
 - Meilleurs résultats de survie si bridge vers autogreffe ou allogreffe



TRAITEMENT AU DELÀ DE LA 1ÈRE RECHUTE

- Situation très rare
- A discuter en RCP selon ligne précédente, rechute localisée ou avancée, atteinte SNC, irradiation préalable ?
- Si rechute post CAR T : probablement BV-Nivolumab 3-4 cycles avant consolidation par autogreffe ou radiothérapie
- Si rechute post autogreffe ou radiothérapie : CAR T-cells (en situation de réponse si possible)
- Rechute post CAR T-cells et autogreffe ou à partir de la 3ème ligne systémique : Anticorps Bispécifiques anti CD20

NB : Il n'y a pas de bénéfice de survie à réaliser des examens d'imagerie de routine pour la surveillance une fois la RC obtenue (surveillance clinique et biologique).

RÉFÉRENCES

1. Swerdlow SH, et al. The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood*. 2016
2. Camus V, et al. Outcomes after first-line immunochemotherapy for primary mediastinal B-cell lymphoma: a LYSA study. *Blood Adv* 2021
3. Giulino-Roth L. How I treat primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood*. 2018
4. Dunleavy K, et al. Dose-adjusted EPOCH-rituximab therapy in primary mediastinal B-cell lymphoma. *N Engl J Med* 2013
5. Martelli M, et al. International Extranodal Lymphoma Study Group (IELSG). Omission of Radiotherapy in Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma: IELSG37 Trial Results. *J Clin Oncol*. 2024 Dec;42(34):4071-4083. Doi:10.1200/JCO-24-01373. Epub 2024 Aug 19. PMID: 39159403.
6. Shah NN, et al. R-CHOP versus dose-adjusted R-EPOCH in frontline management of primary mediastinal B-cell lymphoma: a multi-centre analysis. *Br J Haematol* 2018
7. Hayden AR, et al. Outcome of primary mediastinal large B-cell lymphoma using R-CHOP: impact of a PET-adapted approach. *Blood* 2020
8. Forlenza et al, How I Treat In Brief: Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma ASH 2019
9. Vardhana et al Outcomes of Relapsed and Refractory Primary Mediastinal (Thymic) Large B-cell Lymphoma Treated with Second-line Therapy and Intent to Transplant *Biol Blood Marrow Transplant* 2020
10. Facondo et al efficacy of Residual Site Radiation Therapy (ISRT) in Patients with Primary Mediastinal Lymphoma with Deauville Score 4 Following R-CHT. *J Clin Med* 2023
11. Zinzani PL, et al. Nivolumab combined with brentuximab vedotin for R/R primary mediastinal large B-cell lymphoma: a 3-year follow-up. *Blood Adv*. 2023
12. Renaud L, Wencel J, Pagès A, Al Jijakli A, Moatti H, Quero L, Camus V, Brice P. Nivolumab combined with brentuximab vedotin with or without mediastinal radiotherapy for relapsed/refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma. *Haematologica*. 2024 Sep 1;109(9):3019-3023. doi: 10.3324/haematol.2023.284689. PMID: 38695142; PMCID: PMC11367187
13. Zinzani PL, et al. Pembrolizumab in relapsed or refractory primary mediastinal large B-cell lymphoma: final analysis of KEYNOTE-170. *Blood*. 2023
14. Chiapella et al Axicabtagene ciloleucel treatment is more effective in primary mediastinal large B-cell lymphomas than in diffuse large B-cell lymphomas: the Italian CART-SIE study *Leukemia* 2024
15. Abramson JS, et al. Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study. *Lancet*. 2020;396(10254):839-852
16. Crombie JL, et al. Real-world outcomes of axicabtagene ciloleucel in adult patients with primary mediastinal B-cell lymphoma. *Blood Adv*. 2021;5(18):3563-3567
17. Neelapu SS, et al. 5-year follow-up supports curative potential of axicabtagene ciloleucel in refractory large B-cell lymphoma (ZUMA-1). *Blood*. 2023;141(19):2307-2315
18. Jiayu Yang, et al. Utility of the Central Nervous System International Prognostic Index (CNS-IPI) in Patients with Primary Mediastinal B-Cell Lymphoma Treated with Rituximab-Containing Chemoimmunotherapy. *Blood* 2024; 144 (Supplement 1): 574. doi: <https://doi.org/10.1182/blood-2024-198794>

INSCRIVEZ-VOUS À NOS ÉDITIONS DE FLASH INFO :

Flash info Molécules innovantes
Flash info Recherche clinique et innovation
Flash info Onco-hématologue



SUIVEZ-NOUS SUR LES RÉSEAUX SOCIAUX !



OncoPaca-Corse
270 boulevard de Sainte-Marguerite
13009 MARSEILLE
Tél : 04 91 74 49 56/58
Mail : secretariat@oncopacacorse.org